

تهیه نانوالیاف پلی اورتان حاوی داروی سفیکسیم تری هیدرات: مطالعه سینتیک و

رفتار رهایش در شرایط آزمایشگاهی

مریم عزیزی، میرسعید سیددراجی* و محمدحسین رسولی فرد

آزمایشگاه پژوهشی شیمی کاربردی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۴/۰۹/۱۲ تاریخ تصحیح: ۹۵/۱۲/۲۴ تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۱/۲۹

چکیده

در این پژوهش، نانو الیاف بکناخت پلی اورتان با ساختار یکپارچه و بدون دانه‌های تسبیحی (گره) به روش الکتروریسی تهیه شدند. روند رهایش داروی سفیکسیم تری هیدرات به عنوان یکی از پرمصرف‌ترین آنتی‌بیوتیک‌ها، با استفاده از این نانوالیاف مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که داروی سفیکسیم تری هیدرات در محیط بافری ($pH=7.4$) به مدت ۷۰ ساعت رهایش داشت. رهایش انفجاری این دارو بدلیل جلوگیری از تشکیل باکتری‌ها در ساعات اولیه در محل زخم، نیازی به تصحیح نداشت. در ادامه سینتیک رهایش داروها بر اساس مدل‌های مرتبه صفر، مرتبه اول، هیگوجی و کورسمیر- پیاس بررسی شدند. نانوالیاف‌های تهیه شده در این تحقیق در طول مدت زمان رهایش، ظاهری نرم، کاملاً انعطاف‌پذیر و بدون هیچ‌گونه انقباض باقی ماند.

واژگان کلیدی: نانوالیاف پلی اورتان، رهایش دارو، سفیکسیم تری هیدرات، سینتیک رهایش.

۱- مقدمه

در چند دهه اخیر سیستم‌های رهایش دارو در مقایسه با فرم‌های دوزی شکل معمولی بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند. عملکرد اصلی سیستم‌های رهایش دارو، انتقال داروهای مختلف به موقعیت‌های معینی از بدن است که در آن انتقال دارو بطور مطمئن و با تنظیم مکانیسم رهایش بمنظور کنترل مقدار دارو و زمان درمان، انجام می‌شود. حامل‌های متنوعی نظیر مواد پلیمری، ژل‌ها، لیپوزوم‌ها، میکرو حفره‌ها، فوم‌ها و فیلم‌ها برای سیستم‌های رهایش دارو معرفی شدند که از مهم‌ترین مزایای آن‌ها می‌توان به بهبود اثر درمانی، کاهش سمیت و غیره اشاره نمود. در این میان استفاده از نانوالیاف الکتروریسی شده به عنوان سیستم‌های رهایش دارو امیدبخش گزارش شده است [۵-۱]. از نقطه نظر علوم بیولوژیکی، تمام ارگان‌ها و اعضای بدن از نانو ساختارها تشکیل شده است به همین دلیل نانوالیاف سازگاری خوبی برای مصارف بیولوژیکی همچون پروتژها، سیستم‌های رهایش دارو، تولید پوست و ارگان‌های مصنوعی پیدا نمودند. مزایای اصلی این حامل‌های رشته‌ای، رهایش دارو در یک مکان خاص، جاسازی بیش از یک نوع دارو در الیاف‌ها و بارگذاری مقدار داروی بیشتر است. الیاف موادی با نسبت طول به قطر بالایی هستند. محدودیت‌هایی که از نظر تأمین منابع در مورد الیاف طبیعی وجود دارد، موجب جهت‌دهی دانشمندان به سمت تولید الیاف مصنوعی شده است.

یکی از معایب فیلم‌های حامل دارو، تمایل به چسبندگی و یا سخت شدن آنها حین تماس با مایعات بدن است ولی نانوالیاف به دلیل دارا بودن ساختار نانولیفی نرم و بی‌بافت، این مسئله را تا حد زیادی حل کرده‌است [۶]. کاهش قطر الیاف از میکرومتر به نانومتر، موجب افزایش سطح مخصوص الیاف و بهبود خصوصیات مکانیکی و ماهیت متخلخل سازه‌های نانولیفی می‌شود [۷,۶]. این مزایا، انتخاب نانو الیاف به‌عنوان ابزارهای انتقال و رهایش دارو، ارتقا می‌بخشد.

بارگذاری دارو در نانوالیاف تهیه شده به روش الکتروریسی به‌منظور رهایش دارو می‌تواند به وسیله تکنیک‌های مختلفی انجام شود. در سیستم‌های آزادسازی دارو با نانوالیاف، معمولاً اجزای دارو با محلول پلیمری مخلوط شده و نانوالیاف به روش الکتروریسی تهیه می‌شوند [۹,۸]. مورفولوژی الیاف الکتروریسی شده مانند قطر، یکنواختی و... به پارامترهای زیادی بستگی دارد، این پارامترها به سه گروه پارامتر محلول پلیمری، پارامتر دستگاهی و پارامتر محیطی تقسیم می‌شوند [۱۰, ۱۱]. هدف اصلی کار تحقیقاتی حاضر، تهیه الیاف پلی اورتان حاوی داروی سفیکسیم تری هیدرات و بررسی پروفایل رهایش دارو از نانو الیاف الکتروریسی شده و در نهایت مطالعه سینتیک رهایش داروی بارگذاری شده می‌باشد. سفیکسیم تری هیدرات یک آنتی‌بیوتیک سفالوسپورینی است که جهت درمان بیماری‌های عفونی باکتریایی مانند عفونت‌های پوست مؤثر می‌باشند [۱۲, ۱۳].

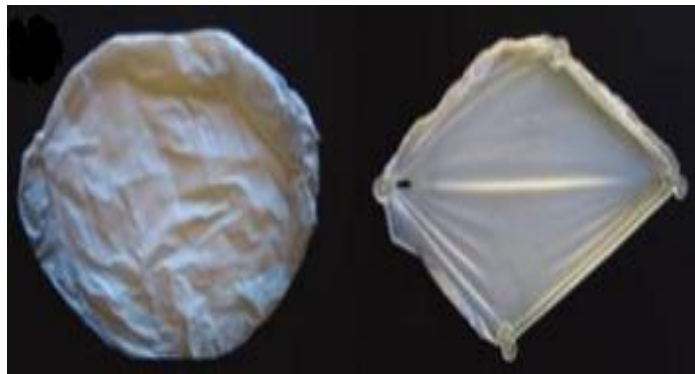
۱- بخش تجربی

۱-۲- مواد لازم

پلیمر پلی اورتان زیست تخریب پذیر (Bayer 9370A)، حلال‌های دی متیل فرمامید (DMF) و تترا هیدروفوران (THF) از شرکت Merck، قرص بافر فسفات (PBS) با (pH=7.4) از شرکت Sigma- Aldrich و داروی سفیکسیم تری هیدرات از شرکت داروسازی فارابی خریداری شد.

۲-۲- تهیه الیاف حاوی دارو

برای تهیه الیاف الکتروریسی شده از دستگاه الکتروریسندگی ساخت شرکت فناوران نانو مقیاس مدل ES1000 استفاده شد. محلول پلیمری شامل ۰.۸٪ (وزنی/حجمی) پلی اورتان و داروی سفیکسیم تری هیدرات درون حلال (۵۰:۵۰) دی متیل فرمامید/ تترا هیدرو فوران تهیه شده و محلول یکنواخت حاصل درون سرنگ ۵ میلی لیتر کشیده و سپس در پمپ سرنگی قرار داده شد. ولتاژ دستگاه بر روی ۲۲ کیلو ولت، فاصله نوک سوزن از صفحه جمع‌کننده در محدوده ۲۰ سانتی متری و نرخ تغذیه ۱/۸ میلی لیتر بر ساعت تنظیم شده‌است. دما و رطوبت بترتیب ۳۰ درجه سانتی گراد و ۴۴-۵۰٪ بوده و الیاف تهیه شده به مدت ۱۲ ساعت در دمای اتاق خشک می‌شدند. شماتیک الیاف الکتروریسی شده در شکل ۱ آورده شده است.



شکل ۱: شماتیک الیاف الکتروریسی شده پلی‌اورتان

۲-۳- تعیین میزان بارگیری و آزادسازی دارو در محیط *in vitro*

نانو الیاف الکتروریسی شده، با انحلال مقدار مشخصی از پلیمر و دارو درون حلال دی متیل فرمامید و تترا هیدرو فوران تهیه می‌شوند و محلول یکنواخت بطور کامل درون دستگاه تزریق می‌شود. الیاف خشک شده، چند مرتبه با آب دیونیزه شستشو داده می‌شود تا داروهای سطحی جدا شوند، از محلول حاصل از شستشو، نمونه برداری انجام گرفته و با اسپکتروفوتومتری UV-Vis (UV-1650 PC، شرکت شیماتزو، ژاپن) در طول موج ۲۸۸ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. نتایج بدست آمده از منحنی کالیبراسیون نشان می‌دهد که تقریباً تمام داروی استفاده شده (بیش از ۹۷٪) درون الیاف بارگذاری شده است. الیاف الکتروریسی شده درون بافر فسفات (pH=7.4) و دما ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده می‌شود و در فواصل زمانی مشخص، ۳ میلی‌لیتر از آن برداشته و به همان میزان بافر تازه جایگزین می‌شود. سپس نمونه‌ها با اسپکتروفوتومتر UV-Vis در طول موج ۲۸۸ نانومتر ارزیابی شده و مقدار داروی آزاد شده در هر فواصل زمانی با استفاده از رابطه (۱) محاسبه می‌شود:

$$C_n = C_N + \frac{(C_{n-1})V_1}{V_t} \quad (1)$$

در رابطه مذکور، C_n : غلظت حقیقی، C_N : غلظت ظاهری، C_{n-1} : غلظت حقیقی برداشت قبلی، V_1 : حجم برداشتی، V_t : حجم کل.

برای نمایش پروفایل رهائش دارو، درصد رهائش برحسب زمان رسم می‌شود که درصد رهائش دارو در هر لحظه از رابطه (۲) بدست می‌آید:

$$\% \text{ رهائش دارو} = \frac{\text{مقدار داروی آزاد شده در هر فواصل زمانی}}{\text{مقدار کل داروی بارگذاری شده}} \times 100 \quad (2)$$

۲-۴- مطالعات سینتیک رهائش دارو

بررسی سینتیک آزادسازی داروی سفیکسیم تری هیدرات، بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه اول، هیگچی و کورسمیر-پپاس انجام پذیرفت. داده‌های حاصل از مدل‌های مذکور برازش شده و براساس ضریب همبستگی (R^2) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

۲-۴-۱- مدل مرتبه صفر^۱

مدل مرتبه صفر ایده‌آل‌ترین نوع رهایش است و انتظار می‌رود که دسته از داروها که باید سطح آن‌ها در خون ثابت بماند، از این سینتیک تبعیت کنند [۱۴]. بطور مثال داروهای قلبی و داروهای کنترل‌کننده فشار خون غالباً از مدل مرتبه صفر تبعیت می‌کنند. در این مدل، مقدار داروی حل شده، مستقل از میزان داروی اولیه است:

$$Q_t = k_0 t + Q_0 \quad (3)$$

در این رابطه Q_t معادل مقدار داروی حل شده تا زمان t ، k_0 ثابت سرعت دارو و Q_0 مقدار اولیه دارو در محیط بافری است که اغلب مقدار آن برابر صفر است.

۲-۴-۲- مدل مرتبه اول^۲

مدل مرتبه اول برای توصیف سینتیک جذب یا دفع برخی از داروها بکار می‌رود. رهایش دارویی که از سینتیک مرتبه اول تبعیت می‌کند در ادامه بیان می‌شود:

$$\frac{dC}{dt} = -kC \quad (4)$$

در رابطه (۲)، k ثابت سرعت مرتبه اول است که در واحد زمان بیان می‌شود. این رابطه را می‌توان بصورت زیر بیان کرد که در آن C_0 نشان‌دهنده غلظت اولیه دارو است [۱۴].

$$\log C = \log C_0 - \frac{kt}{2.303} \quad (5)$$

۲-۴-۳- مدل هیگوچی^۳

مدل هیگوچی در بیان رهایش دارو از ماتریکس‌های همگن بکار می‌رود. در این حالت رهایش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می‌شود و مکانیسم آزادسازی از دیفوزیون پیروی می‌کند [۱۴]. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است که در آن Q_t مقدار داروی آزاد شده در لحظه t و k ثابت سرعت هیگوچی می‌باشد. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است:

$$Q_t = kt^{0.5} \quad (6)$$

۲-۴-۴- مدل کورسمیر-پپاس^۴

جامع‌ترین معادله برای توصیف رهایش دارو، معادله نیمه تجربی شناخته‌شده بر اساس بیان قانون قدرت است که توسط کورسمیر و همکارانش در سال ۱۹۸۳ میلادی طراحی شد [۱۵]. برای تعیین مکانیسم انتشار دارو باید ۶۰٪ از داده‌های ابتدایی رهایش بر این مدل منطبق باشند. معادله کورسمیر-پپاس بصورت زیر بیان می‌شود:

¹ Zero order model

² First order model

³ Higuchi model

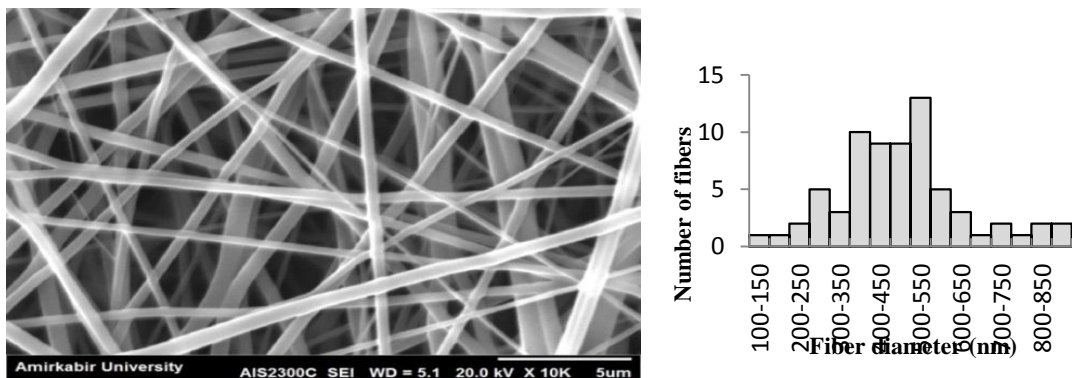
⁴ Korsmeyer-Peppas model

$$\log(M_t/M_\infty) = \log k + n \log t \quad (7)$$

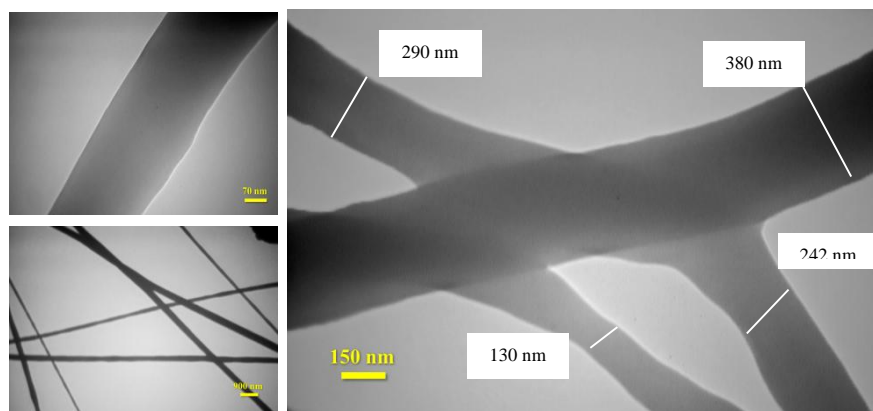
در این مدل اگر مقدار n معادل $0/45$ باشد مکانیسم رهایش از قانون انتشار فیکه یا پدیده واپخش پیروی می‌کند. اگر مقدار n بین $0/45$ تا $0/89$ باشد مکانیسم واپخش و فرسایش ماتریکس پلیمری در رهایش دارو موثر است. اگر مقدار n برابر $0/89$ باشد رهایش دارو مستقل از زمان است و در سایر موارد مکانیسم خاصی را نمی‌توان برای رهایش دارو عنوان کرد [۱۶].

۳- بحث و نتیجه گیری

شکل (۲) تصاویر SEM الیاف پلی‌اورتان و نمودار توزیع قطر و متوسط قطر الیاف را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود الیاف تهیه شده دارای سطحی هموار و شکلی یکنواخت هستند. در بزرگنمایی بررسی شده هیچ گره و دانه‌ای مشاهده نشده و الیاف دارای قطری در گستره $850-100$ نانومتر هستند که قطر متوسط آن‌ها توسط نرم افزارهای Image J و SPSS17 ارزیابی شده است، نتایج نشان می‌دهد که الیاف تولید شده قطر متوسط 400 nm دارند.



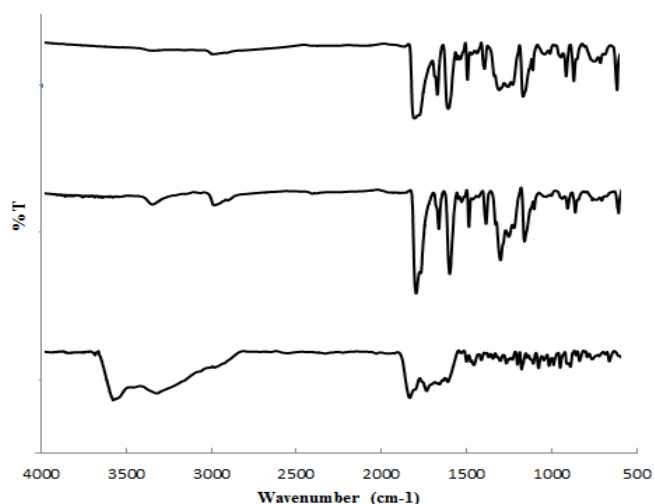
شکل ۲: تصاویر SEM نانوالیاف پلی‌اورتان الکترونیسی شده و توزیع قطری متناظر با آن تصاویر آنالیز میکروسکوپ الکترون عبوری (TEM) نیز صحت نتایج مورفولوژی سطح را تأیید می‌نماید.



شکل ۳: تصاویر TEM نانوالیاف پلی‌اورتان الکترونیسی شده

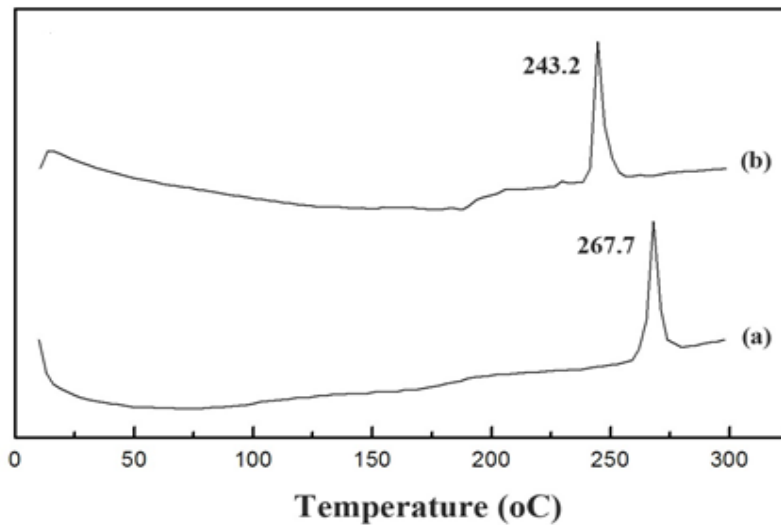
نتایج طیف FT-IR نشان می‌دهد که داروی سفیکسیم تری هیدرات پیک‌های جذبی در 3563 ، 2942 ، 3295 ، 42 cm^{-1} ، 1669 ، 1337 ، 670 ، 1771 ، 746 ، 1542 دارد (شکل ۴A). پیک 3436 cm^{-1} به مدکشی N-H در ساختار داروی سفیکسیم تری هیدرات برمی‌گردد و پیک 2942 cm^{-1} بدلیل پیوندهای C-H می‌باشد و مابقی پیک‌ها بترتیب نشان دهنده فرکانس‌های $\nu(\text{C}=\text{O})$ ، $\nu(\text{C}-\text{N})$ ، $\nu(\text{C}-\text{S})$ ، $\nu(\text{C}=\text{O})$ ، $\nu(\text{C}-\text{H})$ و $\nu(\text{C}-\text{C})$ هستند [۱۷]. طیف FT-IR نانوالیاف الکترورسی شده پلی اورتان پیک‌های 3329 ، 2953 ، 1732 ، 1529 ، 1222 و 770 را نشان می‌دهند که بترتیب به فرکانس‌های $\nu(\text{N}-\text{H})$ ، $\nu(\text{C}-\text{H})$ ، $\nu(\text{C}=\text{O})$ ، $\nu(\text{C}-\text{C})$ و $\nu(\text{C}-\text{H})$ برمی‌گردند (شکل ۴B) [۱۸].

همانطور که مشاهده می‌شود (شکل ۴C)، سفیکسیم تری هیدرات بارگذاری شده بر روی الیاف پلی اورتان یکپارچه بطور عمده پیک‌های جذبی الیاف پلی اورتان خالص به همراه مقدار کمی همپوشانی پیک‌های داروی سفیکسیم تری هیدرات را دارد که این بدلیل بدام افتادن دارو درون الیاف و عدم وجود برهمکنش‌های قوی داروی مذکور درون الیاف پلی اورتان می‌باشد.



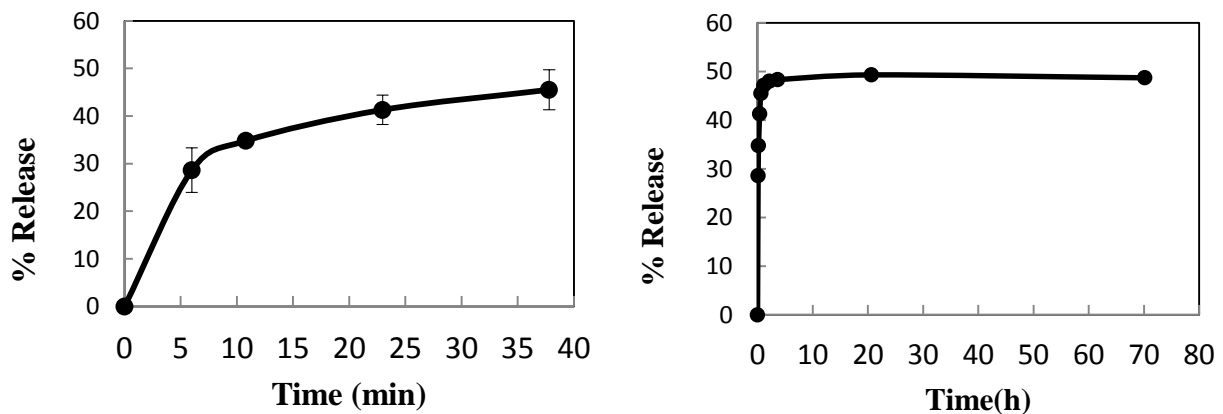
شکل ۴: طیف‌های FTIR A: سفیکسیم تری هیدرات B: الیاف پلی اورتان خالص C: الیاف پلی اورتان / سفیکسیم تری هیدرات

نتایج آنالیز حرارتی نشان می‌دهد که نانوالیاف پلی اورتان در دمای 267 درجه سانتی‌گراد، تجزیه می‌شوند، در حالی که، گراف DSC مربوط به الیاف پلی اورتان / سفیکسیم تری هیدرات بیان می‌کند که، اولاً " داروی سفیکسیم تری هیدرات بصورت آمورف درون الیاف الکترورسی شده قرار گرفته و پیک حرارتی مربوط به داروی سفیکسیم تری هیدرات در آن مشاهده نمی‌شود، همچنین برهم کنش ضعیفی بین الیاف و دارو وجود دارد که این برهم کنش، موجب جابجایی پیک در نمودارهای DSC پلی اورتان خالص (a) و الیاف پلی اورتان حاوی دارو (b) می‌شود، به عبارت دیگر برهم کنش‌های ضعیف داروی سفیکسیم تری هیدرات درون الیاف پلی اورتان، دمای تجزیه الیاف پلی اورتان را به میزان کمی کاهش می‌دهد.



شکل ۵: طیف‌های DSC، a: الیاف پلی‌اورتان خالص، b: الیاف پلی‌اورتان / سفیکسیم‌تری‌هیدرات

بررسی رهایش داروی سفیکسیم تری‌هیدرات در محیط بافری pH=7.4 بمدت ۷۰ ساعت مورد بررسی قرار گرفته است (شکل ۶). همانطور که مشاهده می‌شود حداکثر مقدار دارو در ۴ ساعت ابتدایی آزاد می‌شود و پس از آن غلظت دارو تقریباً ثابت است. رهایش دارو از الیاف پلی‌اورتان تقریباً از سه مرحله تشکیل شده است: در ۰/۵ ساعت ابتدایی رهایش دارو انفجاری بوده و سپس تا ۴ ساعت ادامه یافته و سپس متوقف می‌شود. رهایش انفجاری برای کاهش عفونت‌های بعد جراحی مساعد است، زیرا بیشتر باکتری‌ها در زمان جراحی یا بلافاصله بعد از جراحی، در محل زخم تجمع می‌کنند [۱۹]. رهایش انفجاری موجود در پروفایل رهایش داروی سفیکسیم تری‌هیدرات به عنوان آنتی‌بیوتیک پرمصرف نیازی به تصحیح ندارد.



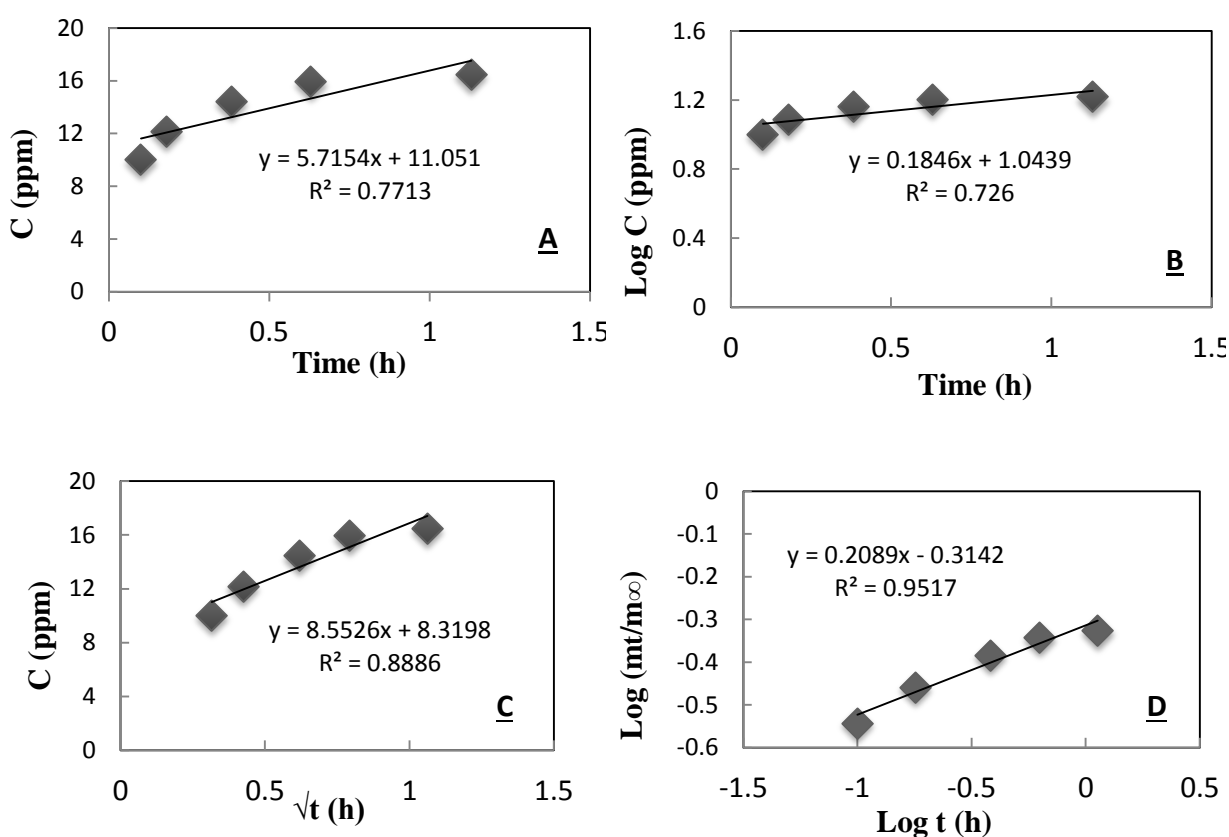
شکل ۶: پروفایل رهایش داروی سفیکسیم تری‌هیدرات از الیاف پلی‌اورتان (درون بافر فسفات pH=7.4 و دما ۳۷ °C)

پروفایل ساعات اولیه رهایش بر حسب دقیقه (چپ)، پروفایل نهایی بر حسب ساعت (راست)

بررسی سینتیک آزادسازی داروی سفیکسیم تری‌هیدرات، بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه اول، هیگچی و کورسمیر-پپاس انجام شده و نتایج آن در شکل (۷) ارائه شده است. داده‌های حاصل از مدل‌های ذکر شده برازش شده و براساس ضریب

همبستگی (R^2) ارزیابی می‌شود. پارامترهای بررسی سینتیک رهایش داروی سفیکسیم تری هیدرات از نانوالیاف پلی اورتان در جدول (۱) گزارش شده‌است.

مقایسه n کمتر از ۰/۴۵ در معادله کورسمیر- پیاس ناشی از رهایش داروی سفیکسیم تری هیدرات از درون الیاف پلیمری، بصورت پدیده واپخش یا قانون انتشار فیکه بوده است. با وجود این که الیاف پلی اورتان حدود پنج روز در محیط بافری قرار گرفته‌اند ولی بدلیل ویژگی نیمه کریستالی و آبگریزی، هیچگونه تخریب و فرسایشی در الیاف رخ نداده‌است. بنابراین رهایش داروی سفیکسیم تری هیدرات از درون الیاف پلی اورتان در طول دوره ارزیابی به وسیله مکانیسم نفوذ کنترل شده‌است.



شکل ۷: بررسی سینتیک رهایش داروی سفیکسیم تری هیدرات از الیاف پلی اورتان

A: مدل مرتبه صفر B: مدل مرتبه اول C: مدل هیگوجی D: مدل کورسمیر- پیاس

جدول ۱: پارامترهای سینتیکی رهایش داروی سفیکسیم تری هیدرات از الیاف پلی اورتان

نوع الیاف	مدل	R ²	n	K(h ⁻¹)	مکانیسم رهایش
الیاف پلی اورتان	مرتبۀ صفر	۰/۷۷۱۳	----	۵/۷۱۵۴	----
	مرتبۀ اول	۰/۷۲۶	----	-۰/۴۲۵۱	----
	هیگوجی	۰/۸۸۸۶	----	۸/۵۵۲	----
	کورسمیر- پیاس	۰/۹۵۱۷	۰/۲۰۸۹	۰/۴۸۵۰	مکانیسم فیک

۴- نتیجه گیری

محللول ۸٪ پلی اورتان حاوی دارو با سرعت تزریق ۱/۸ میلی لیتر بر ساعت، فاصله نازل تا جمع کننده ۲۰۰ میلی متر و ولتاژ اعمال شده ۲۲ کیلووات بصورت مداوم و پیوسته الکترورسی شده و نانو الیافهایی با پایداری مکانیکی مناسب بدست آمدند. داروی سفیکسیم تری هیدرات که بصورت آمورف درون نانوالیاف پلی اورتان بارگذاری شده، دارای رهایش انفجاری بوده ولی با توجه به نوع رده درمانی و کاربرد این دارو در زخمها و عفونت‌های بعد از جراحی، نیازی به تصحیح رهایش انفجاری نداشت. الیاف پلی اورتان بدلیل ویژگی کریستالی و آبگریزی، هیچگونه تخریب و فرسایشی در مدت ۷۰ ساعت نداشته و رهایش داروی سفیکسیم تری هیدرات، در طول دوره ارزیابی بوسیله مکانیسم نفوذ کنترل شد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت‌های مالی دانشگاه زنجان صمیمانه تشکر می‌نمایند.

۵- مراجع

- [1] E.-R. Kenawy, G.L. Bowlin, K. Mansfield, J. Layman, D.G. Simpson, E.H. Sanders, G.E. Wnek, *Journal of controlled release*, **81** (2002) 57.
- [2] X. Zong, K. Kim, D. Fang, S. Ran, B.S. Hsiao, B. Chu, *Polymer*, **43** (2002) 4403.
- [3] J. Zeng, X. Xu, X. Chen, Q. Liang, X. Bian, L. Yang, X. Jing, *Journal of controlled release*, **92** (2003) 227.
- [4] H. Jiang, D. Fang, B.S. Hsiao, B. Chu, W. Chen, *Biomacromolecules*, **5** (2004) 326.
- [5] E.-R. Kenawy, F.I. Abdel-Hay, M.H. El-Newehy, G.E. Wnek, *Materials Science and Engineering: A*, **459** (2007) 390.
- [6] M. Zamani, M. Prabhakaran, S. Ramakrishna, *International journal of Nanomedicine*, **8** (2013) 2997.
- [7] T.J. Sill, H. A. Recum, *Biomaterials*, **29** (2008) 1989.
- [8] D.W. Chen, Y.-H. Hsu, J.-Y. Liao, S.-J. Liu, J.-K. Chen, S.W.-N. Ueng, *International journal of pharmaceutics*, **430** (2012) 335.

- [9] A.P.S. Immich, M.L. Arias, N. Carreras, R.L. Boemo, J.A. Tornero, *Materials Science and Engineering: C*, **33** (2013) 4002.
- [10] J. Deitzel, J. Kleinmeyer, D. Harris, N.B. Tan, *Polymer*, **42** (2001) 261.
- [11] P.K. Baumgarten, *Journal of colloid and interface science*, **36** (1971) 71.
- [۱۲] قلمچی، لیلا؛ عابر، سهیل؛ تجدید خواجه، رعنا؛ دانشگاه سمنان، مجله شیمی کاربردی، ویژه‌نامه نخستین سمینار شیمی کاربردی ایران، شهریور (۱۳۹۵) ص ۱.
- [13] L. Wang, C. Wang, Q. Liu, Q. Meng, X. Huo, P. Sun, X. Yang, H. Sun, Y. Zhen, J. Peng, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **63** (2014) 77.
- [14] S. Dash, P.N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, *Acta Pol Pharm*, **67** (2010) 217.
- [15] R.W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri, N.A. Peppas, *International journal of pharmaceutics*, **15** (1983) 25.
- [16] Y. Li, T. Qiu, X. Xu, *European Polymer Journal*, **49** (2013) 1487.
- [17] P. Jadhav, B. Petkar, Y. Pore, A. Kulkarni, K. Burade, *Carbohydrate polymers*, **98** (2013) 1317.
- [18] A.R. Unnithan, N.A. Barakat, P.T. Pichiah, G. Gnanasekaran, R. Nirmala, Y.-S. Cha, C.-H. Jung, M. El-Newehy, H.Y. Kim, *Carbohydrate polymers*, **90** (2012) 1786.
- [19] H. Liu, K.K. Leonas, Y. Zhao, *J Eng Fiber Fabr*, **5** (2010) 10.